

Antioxidantes y envejecimiento cutáneo

Ana Mordoh*

RESUMEN: Las formulaciones disponibles actualmente para uso dermatológico, basadas en sustancias antioxidantes tales como vitaminas C y E, entre otras, abundan con promesas de revertir el envejecimiento cutáneo. En el presente trabajo se realiza una revisión de los sistemas antioxidantes cutáneos, de la relación entre envejecimiento y daño oxidativo, así como de la evidencia disponible en cuanto al tratamiento con antioxidantes. La intención de este artículo es que el dermatólogo comprenda las bases fisiológicas de acción de los antioxidantes, para poder juzgar su utilidad con una mirada crítica.

Palabras clave: antioxidantes - envejecimiento cutáneo - vitaminas C, E.

ABSTRACT: Many antioxidants formulations containing vitamin C and E available at present claim benefits in reverting cutaneous aging.

We review the cutaneous antioxidant systems, the relationship between oxidative damage and aging, and some evidence regarding treatment with antioxidant substances. The goal of this article is to offer the dermatologists some tools to understand and evaluate their rationale and usefulness, from a critical point of view.

Key words: antioxidants - cutaneous aging - vitamin C, E.

Arch. Argent. Dermatol. 53:147-157, 2003

Para comprender la evidencia disponible sobre la utilidad de los antioxidantes cutáneos o sistémicos en la prevención y el tratamiento del envejecimiento cutáneo, es imprescindible analizar en primer lugar a que llamamos sustancias oxidativas, cuáles son los sistemas antioxidantes celulares y que vinculación hay entre el daño oxidativo y el envejecimiento cutáneo. Ello nos permitirá analizar la eficacia de los antioxidantes en el tratamiento del envejecimiento cutáneo con criterio científico. Analizaremos en detalle cada uno de estos puntos.

ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO

Si bien el oxígeno es imprescindible para la vida, no siempre resulta beneficioso.

Su función es actuar como aceptor final de 4 electrones en forma controlada para producir agua. Sin embargo, a veces actúa como aceptor de un solo electrón, quedando reducido a O₂⁻, un radical libre de oxígeno, o formando otras especies reactivas de O₂.

Las especies reactivas de oxígeno (ERO) ocurren en todo el mundo biológico y son altamente tóxicas para los sistemas biológicos ya que causan daño oxidativo.

Recordemos que la oxidación consiste en la toma de un oxígeno o en la cesión de un hidrógeno o de un electrón.

Se llaman radicales libres a todas las especies químicas que contienen un número impar de electrones capaces de existencia independiente. Estos radicales libres son algunas de las ERO que resultan de la reducción del oxígeno (O₂) y son producidos como contrapartida de procesos esenciales celulares tales como la síntesis de hormona tiroidea o la producción de energía mitocondrial y tienen consecuencias potencialmente adversas sobre estructuras celulares. La mayoría del daño es reparado, aunque no todo.

Estas especies incluyen al radical superóxido, radical de óxido nítrico y el radical hidroxilo.

Algunas especies reactivas de oxígeno como el oxígeno singlet y el peróxido de hidrógeno, si bien no son radicales libres, también son capaces de producir daño oxidativo tisular¹ (Cuadro 1).

CUADRO 1 ESPECIES REACTIVAS DE OXIGENO (ERO)

A: Radicales libres: especie química que contiene uno o más electrones no apareados, capaz de existencia independiente. Resultan de la reducción del O₂.

- radical superóxido O₂⁻
- radical hidroxilo OH⁻
- radical óxido nítrico NO⁻

B: Otras ERO: no tienen e- libres pero son capaces de causar daño oxidativo.

- oxígeno singlet O
- peróxido de hidrógeno H₂O₂

*Instituto Universitario CEMIC

En algunas circunstancias la ERO no es la causante del daño por sí sola. Por ejemplo, el peróxido de hidrógeno no es en sí mismo altamente reactivo, pero es capaz de combinarse con hierro (Fe) o cobre (Cu) para producir un radical hidroxilo más dañino.

La producción de ERO produce daño celular y tisular por mecanismos que incluyen daño al ADN, peroxidación de lípidos, daño a proteínas celulares y daño a pequeñas moléculas (Cuadro 2).

Los efectos del daño oxidativo en blancos celulares incluyen hidroxilación, peroxidación, entrecruzamiento, ruptura de cadenas, formación de aldehídos o depleción de grupos tiol.

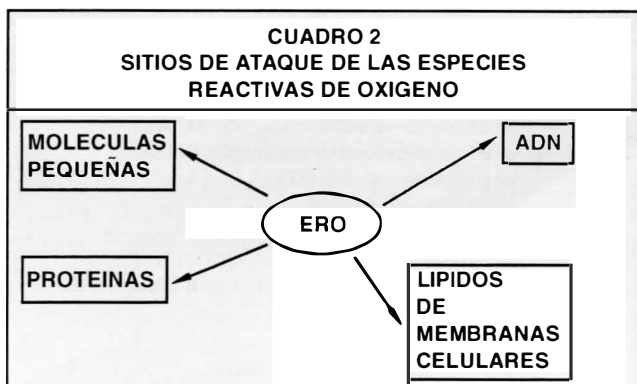
En condiciones fisiológicas, aproximadamente entre el 1-3% del O₂ que utilizamos es convertido en O₂⁻.

El radical hidroxilo puede reaccionar con el ADN produciendo alrededor de 1000 reacciones oxidativas diarias; sus blancos son las nucleobases o los azúcares fosfatos, produciendo pérdida o modificaciones de bases o ruptura de la doble cadena. La peroxidación de lípidos de membranas mediada por radicales libres causa aumento intracelular de calcio, lo que lleva a activación de endonucleasas que producen ruptura de las cadenas del ADN.

Existen mecanismos naturales para contrarrestar estos ataques y son los que en última instancia van a reducir o prevenir el daño al ADN.

Las membranas celulares son otro blanco importante de las ERO. Estas membranas contienen lípidos, especialmente ácidos grasos poliinsaturados, con las que pueden reaccionar causando pérdida de la integridad de membrana, lo que resulta a su vez en la pérdida de enzimas o de iones. Los receptores de membrana también pueden ser atacados alterando la funcionalidad celular. Cuando más insaturado es el ácido graso, mayor la susceptibilidad a la oxidación.

Dentro de las moléculas pequeñas más susceptibles al ataque de los radicales libres, se encuentra el glutatión, un antioxidante natural cuya depleción causa aumento de ERO. El daño producido a las proteínas altera funciones celulares relacionadas con su estructura, así como funciones enzimáticas².



CUADRO 3
FUENTES DE ERO CUTANEAS

ENDOGENAS	EXOGENAS
Enzimas (xantina oxidasa)	Polución (tabaco)
Células (neutrófilos)	Gases atmosféricos (ozono)
Procesos patológicos	Químicos
Enfermedades	Radiación ionizante - UV

Las principales ERO a las que está expuesta la piel están resumidas en el Cuadro 3.

La piel está expuesta a estrés oxidativo tanto de fuentes endógenas como exógenas. Las fuentes exógenas incluyen contaminantes ambientales, gases naturales tales como el ozono, altas concentraciones de oxígeno, radiación, químicos, etc. Las fuentes endógenas de ERO incluyen enzimas, por ejemplo la enzima xantina-oxidasa que convierte la xantina en ácido úrico, también convierte el oxígeno en radical superóxido en este mismo proceso. La enzima óxido nítrico sintetasa puede producir radicales de óxido nítrico directamente en la piel. La activación de los polimorfonucleares produce un eflujo importante de ERO, así como el daño isquémico, sólo para mencionar algunos³.

Un concepto clave para apreciar los efectos de los radicales libres es que cualquier injuria capaz de producir una respuesta inflamatoria creará un daño oxidativo, independientemente de su etiología.

SISTEMAS ANTIOXIDANTES CUTANEOS

La mayoría de los estudios sobre este tópico han sido realizados en animales, usando el modelo del ratón sin pelo; existen pocos estudios en piel humana⁴.

Los mecanismos de protección cutánea contra las ERO se clasifican en enzimáticos y no enzimáticos, y estos últimos se dividen a su vez en hidrosolubles y liposolubles (Cuadros 4 y 5). Comentaremos sucintamente los antioxidantes más relevantes a nivel cutáneo.

ANTIOXIDANTES ENZIMATICOS:

a. Superóxido dismutasa (SOD)

Esta enzima cataliza la conversión de superóxido en oxígeno y peróxido de hidrógeno. Existe en por lo menos tres formas, dependiendo de cobre, hierro o manganeso. Los niveles cutáneos son 5 a 10 veces menores que en otros órganos.

b. Catalasa

Es una enzima de membrana muy estudiada; convierte el peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno. Su actividad es mayor en el celular subcutáneo y está ubicada especialmente en los peroxisomas. Su rol en la piel no está del todo dilucidado, siendo

CUADRO 4 SISTEMAS ANTIOXIDANTES CUTANEOS ENZIMATICOS	
	Superóxido dismutasa Catalasa Peroxidasas Sistema glutatión Tioredoxina NADPH ubiquinona reductasa

CUADRO 5 SISTEMAS ANTIOXIDANTES CUTANEOS NO ENZIMATICOS	
A	- Solubles en agua - Compuestos Tiol: grupos sulfuro-glutatión - Acido ascórbico - Uratos
B	- Liposolubles - Tocoferoles - Vitamina A - beta carotenos - Ubiquinonas (coenzima Q) / Ubiquinol

clínicamente importante en el síndrome de distress respiratorio del adulto.

c. Peroxidasas

Descomponen varios peróxidos; en piel humana se encuentran en células epidérmicas no queratinizadas, como queratinocitos inmaduros, células de Langerhans, mastocitos, fibroblastos y macrófagos.

d. Sistema glutatión

Se halla en epidermis como en los fibroblastos de la dermis. Es una de las primeras líneas de defensa contra la peroxidación en el organismo. Es una enzima citosólica que actúa antes que la catalasa y está formada por tres enzimas: glutatión peroxidasa, glutatión reductasa y glutatión transferasa. Los otros componentes esenciales son el glutatión GSH, el metal selenio y el NADPH como cofactor. El glutatión, la clave de todo el sistema, se encuentra en estado reducido, es decir, que es capaz de donar un electrón o un hidrógeno produciendo una reacción de reducción. Descompone al peróxido de hidrógeno, quedando a su vez en forma oxidada, siendo regenerada su forma reducida mediante la toma de H del NADPH (Fig. 1).

El glutatión puede intervenir además como un compuesto independiente del sistema, actuando como scavenger (rastreador) de oxígeno singlet y radical hidroxilo OH-.

ANTIOXIDANTES NO ENZIMATICOS

a - Solubles en agua
- Compuestos tiol

Incluyen proteínas con grupos sulfuro y el glu-

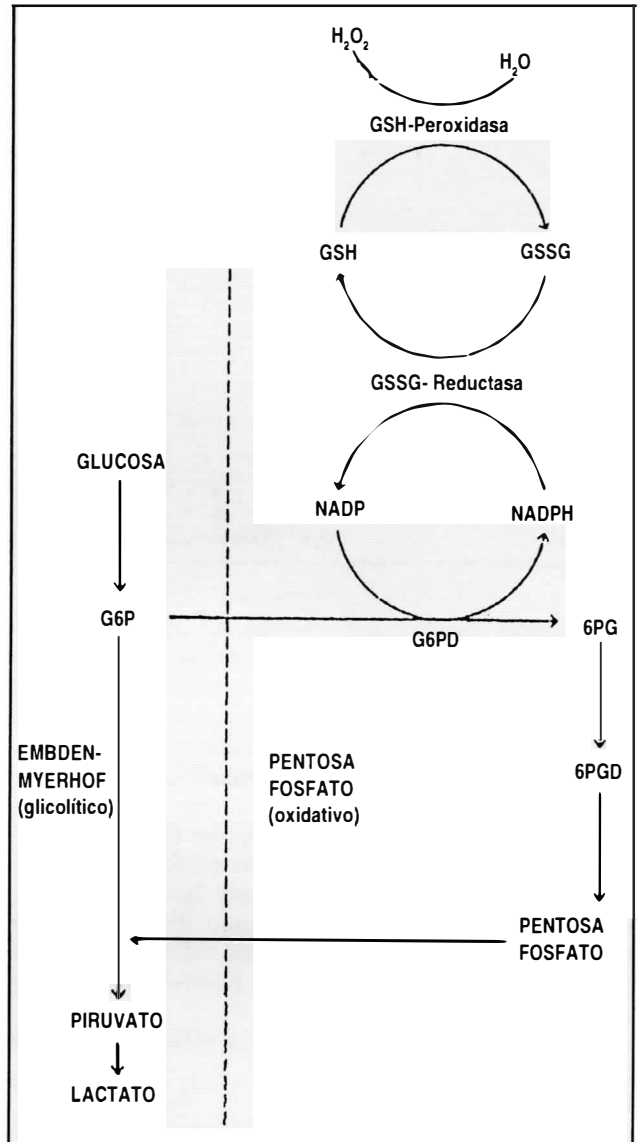


Fig. 1: Ciclo de las pentosas. El glutatión GSH, junto con la glutatión peroxidasa, descompone el peróxido de hidrógeno. Nótese como el NADPH es necesario para mantener al GSH en su estado reducido.

tation, que actúan en forma independiente del sistema enzimático.

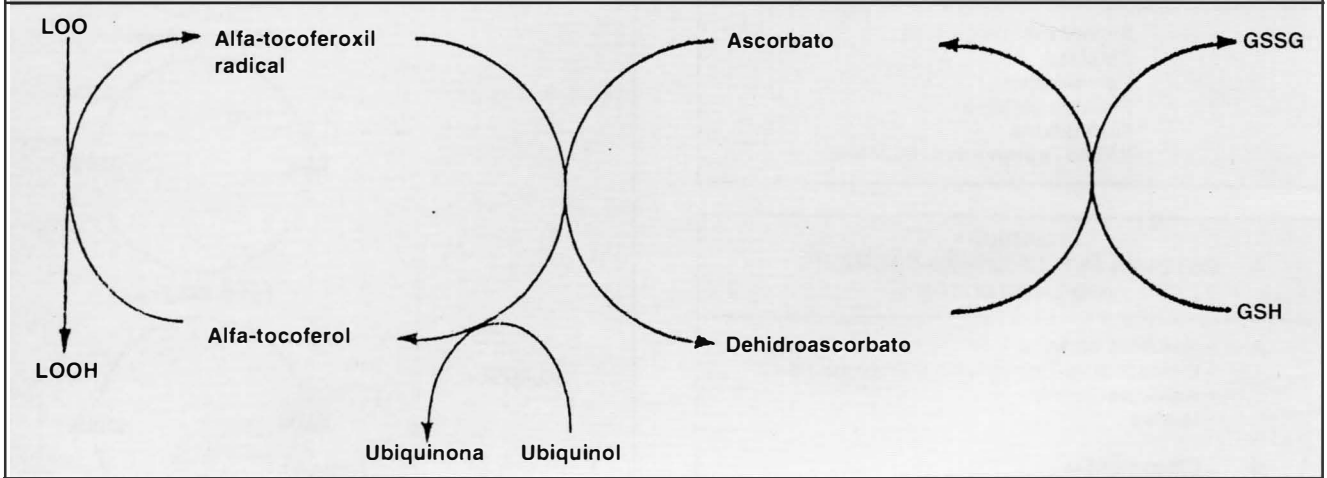
- Acido ascórbico o vitamina C

Su característica más importante es la de ser un agente reductor, capaz de donar hidrógenos H.

El ascorbato es capaz de atrapar oxígeno singlet y de reaccionar con radicales peroxilo y superóxido, con su concurrente transformación en dihidroascorbato (estado oxidado), el cual puede ser nuevamente transformado en ascorbato (estado reducido) por medio del sistema glutatión / NADPH, que necesita a la enzima dihidroascorbato-reductasa (Esquema 1).

La vitamina C es considerada el antioxidante

ESQUEMA 1
MECANISMO DE RECICLADO DE ANTIOXIDANTES



acuoso más efectivo del plasma. El significado biológico de la vitamina C no se conoce. Se sabe también que es capaz de interactuar con metales de transición, tales como Fe o Cu, produciendo radicales libres y, por lo tanto, actuando como pro-oxidante, especialmente cuando se encuentra en niveles elevados. Este importante efecto adverso de la vitamina C se conoce como reacción de Fenton, y consiste en la conversión de Fe³ (forma férrica) en Fe² (forma ferrosa), lo que promueve la formación de un radical hidroxilo en presencia de peróxido de hidrógeno. La administración de vitamina C a un paciente con sobrecarga de Fe puede tener consecuencias no deseables.

Ampliaremos la utilidad de la vitamina C en la última parte del presente trabajo.

URATOS Y ÁCIDO ÚRICO

b - Liposolubles

- Tocoferoles (vitamina E)

El término vitamina E es utilizada para nombrar a una mezcla de tocoferoles. Sus 8 tipos tienen actividad biológica, aunque el d-alfa tocoferol es el más común. Las formas sintéticas se elaboran combinando un ácido al tocoferol (un alcohol) formando una unión éster, como el acetato de tocoferol, frecuentemente hallado en preparaciones para uso cutáneo. Si en bien en sí no es un antioxidante, al penetrar en la piel el grupo acetato es removido por una enzima, dejando al tocoferol libre en su forma activa. El tocoferol es uno de los antioxidantes más importantes del organismo y el principal antioxidante lipofílico.

Al formar parte integral de las membranas celulares, es capaz de reaccionar con especies reactivas

de oxígeno, así como de inhibir reacciones de peroxidación lipídica ya iniciadas. Sirve, por lo tanto, como un interruptor fundamental de la peroxidación de lípidos. Reacciona con el radical superóxido, con el oxígeno singlet, entre otros, y es capaz de unirse al hierro limitando la cantidad de este metal en las membranas.

La reacción molecular entre el tocoferol y los fosfolípidos es de 1 cada 1000, es decir, una molécula de tocoferol protege a 1000 fosfolípidos de membrana. Se desprende de esto que la capacidad regenerativa del tocoferol es de vital importancia.

Como se puede apreciar en el Esquema 1, al actuar como antioxidante, es decir como agente reductor, el tocoferol es oxidado formando el radical tocoferoxil, el cual a su vez es reducido formando nuevamente el tocoferol por un complejo sistema donde intervienen la vitamina C, el glutatión y el sistema ubiquinol-ubiquinona.

La alteración de este sistema de regeneración del tocoferol producirá una deficiencia del mismo con el consiguiente efecto pro-oxidante.

beta-carotenos

También llamados carotenoides, 10% de los mismos se convierten en vitamina A. Los betacarotenos se acumulan en piel otorgándole el clásico color amarillento.

Son potentes bloqueadores del oxígeno singlet, de radicales libres y previenen la peroxidación lipídica. Si bien su concentración plasmática es de 10 a 100 veces menor que la del tocoferol, su capacidad global para neutralizar al oxígeno singlet es equivalente. Se encuentra en mayores concentraciones en epidermis que en dermis.

La vitamina A, esencial para los procesos de regulación y proliferación de células cutáneas, se conoce como retinol (el alcohol). Puede ser convertido

a su vez en retinal (el aldehído), el que se transforma en ácido retinoico.

- Ubiquinonas y ubiquinol (Co Q)

El término ubiquinol denota una estructura alcohólica (forma reducida), mientras que ubiquinona una cetona (forma oxidada). Como parte de algunas cadenas redox, sirven como aceptores importantes de electrones de las flavinas a los citocromos, previendo un escape de los mismos hacia otras estructuras celulares.

Ubiquinol puede donar un electrón y bloquear un radical libre; dentro de las mitocondrias la peroxidación lipídica es prevenida por la reducción de ubiquinona a ubiquinol. Existe poca información respecto de su acción en piel.

Los sistemas antioxidantes enzimáticos actúan principalmente a nivel intracelular, mientras que los no enzimáticos contribuyen más en el espacio extracelular, especialmente tejido conectivo e intravascular.

RELACION ENTRE DAÑO OXIDATIVO Y ENVEJECIMIENTO CUTANEO

El envejecimiento cutáneo puede dividirse en cronológico y fotoenvejecimiento, definiendo a este último como los cambios macro y microscópicos que se producen por exposición solar crónica. En el presente artículo nos referiremos exclusivamente a este último.

Las características más sobresalientes del fotoenvejecimiento incluyen: arrugas profundas que no se borran por el estiramiento cutáneo, alteraciones de la pigmentación en más o en menos y diversos tipos de tumores.

A nivel microscópico los cambios más relevantes incluyen: inflamación dérmica con aumento de la celularidad y fibroblastos grandes, degeneración elastótica, en donde parte de la dermis está ocupada por material basofílico compuesto por un aumento de elastina y colágeno, con una proporción aumentada de glicosaminoglicanos (GAG), producidos por fibroblastos con metabolismo aumentado. Los GAG se hallan alterados tanto en número como en su composición. El colágeno se encuentra entrecruzado, producto de su anormal maduración causada por la exposición solar, lo que produce una disminución de su solubilidad. El estímulo directo de la radiación UVA a la síntesis de colagenasa contribuye también al daño del tejido conectivo^{5,6}.

Dentro de las varias injurias producidas por la radiación ultravioleta, las especies reactivas de oxígeno y los peróxidos lipídicos son los candidatos más razonables para explicar los daños actínicos observados en el fotoenvejecimiento (Cuadros 6 y 7).

La teoría de los radicales libres propone que el envejecimiento resulta de la protección inadecuada contra el estrés oxidativo acumulado causado por

CUADRO 6 RADIACION ULTRAVIOLETA
A - Induce formación de ERO
B - Daño ADN: OH-; peroxidación de membranas ... + influjo Ca+ y activa endonucleasas
C - Aumenta IL 1 e IL 6 en queratinocitos
D - Induce "sunburn cells"
E - Estimula síntesis de colagenasa
F - Disminuye defensas biológicas naturales - antioxidantes

CUADRO 7 EFECTO RADIACION UV
ANTIOXIDANTES ENZIMÁTICOS - disminuye SOD. Valores basales 120 hs - disminuye catalasa y sistema glutatión
ANTIOXIDANTES LIPOFÍLICOS - disminuye vitamina E 70%, ubiquinol
ANTIOXIDANTES HIDROFÍLICOS - disminuye vitamina C 30%
HIDROPERÓXIDOS LIPÍDICOS - aumentan en forma inmediata

los radicales libres en los sistemas biológicos.

Existe cada vez más evidencia que las ERO son generadas in vivo en la piel por la radiación UV. Hay más que suficiente energía en un fotón de luz UV o luz visible para elevar el oxígeno a su estado singlet, que transfiere su energía de excitación combinándose químicamente con ácidos grasos o guanina, inhibiendo la síntesis replicativa del ADN. Otras ERO también son generadas luego de la exposición UV^{7,8}.

Si bien la luz UV no tiene suficiente energía para desdoblar el agua, sí puede desdoblar el peróxido de hidrógeno H₂O₂ en dos radicales hidroxilo OH-, que siendo altamente reactivos, reaccionan en forma inmediata en el sitio en que son generados.

Más aún, muchos trabajos muestran la depleción de antioxidantes y el daño oxidativo que ocurre un tiempo después de la injuria por UV.

Algunos trabajos han mostrado que luego de un aumento temporario, las enzimas SOD y glutatió peroxidasa y los antioxidantes lipídicos disminuyen luego de la irradiación crónica⁹.

En un estudio se irradió piel murina con UVA + UVB a 25 J/cm² y se observó que había disminución de antioxidantes enzimáticos tales como SOD o catalasa epidérmicas en forma inmediata o retardada, con tiempos de recuperación variables, de hasta 120 horas. El tocoferon y el ubiquinol disminuyeron en forma inmediata, con recuperación entre 3 y 12 horas.

Los peróxidos lipídicos, que se toman como marcadores de fotodaño, aumentan en forma inmediata y retornan a niveles basales en 24 horas.

La vitamina C es destruida en forma inmediata por la radiación UV (ver implicancias para uso tópico más adelante).

La recuperación incompleta de los antioxidantes cutáneos, de hasta 5 días luego de una única exposición solar, deja a la piel vulnerable a otras injurias oxidativas por un período prolongado de tiempo¹⁰.

Otros trabajos hechos con objetivos similares mostraron que el perfil de oxidación luego de una irradiación con UVA tenía dos picos: uno inmediato producido por acción oxidativa directa y por la activación de la xantina-oxidasa que produce un radical superóxido al transformar la xantina en ácido úrico, y otro pico a los 7 días, inducido por procesos inflamatorios tardíos.

Recordemos que el exponente típico de la irradiación por UVB es la célula de quemadura (sunburn cell), que induce una reacción inflamatoria intensa y por ende gran liberación de ERO.

El ozono (O3) es un contaminante ambiental oxidante y uno de los principales componentes del smog. Sus efectos biológicos incluyen capacidad de causar ozonización, oxidación y peroxidación de biomoléculas, en forma directa o por intermedio de reacciones tóxicas secundarias. Uno de sus mecanismos de reacción más dañinos es vía oxidación de lípidos, especialmente ácidos grasos insaturados.

La piel, junto con el aparato respiratorio, son los órganos más expuestos al O3¹¹. Algunos trabajos han demostrado también que el O3 produce daño oxidativo en piel.

Luego de una exposición única de 2 hs a O3 a 10 ppm (concentración más de 10 veces superior a la población urbana normal), la epidermis se deplecionó significativamente de vitaminas C y E y hubo un incremento notorio de la peroxidación lipídica, medida como aumento de malondialdehído. Recordemos que la peroxidación de lípidos se utiliza como medida indirecta del daño oxidativo. Si bien este daño inicial es fundamentalmente epidérmico, el malondialdehído y otros peróxidos lipídicos pueden gatillar reacciones inflamatorias en dermis, es decir, a distancia, amplificando así los sitios posibles de daño oxidativo.

ANTIOXIDANTES EN LA PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DEL ENVEJECIMIENTO CUTÁNEO

Como vimos en la sección previa de este artículo, existe evidencia que permite relacionar, al menos en parte, el fotoenvejecimiento al daño oxidativo inducido por la radiación UV. Analizaremos ahora la acción de los dos agentes antioxidantes de más "uso" en dermatología, esto es vitamina C y E, ya

que el detalle de todos los otros antioxidantes excedería ampliamente la extensión de este trabajo.

Se definen como vitaminas a sustancias orgánicas que deben ser provistas en forma exógena debido a que no son sintetizadas por el organismo, o a que su velocidad de síntesis es extremadamente lenta para mantener un proceso metabólico normal. En la mayoría de los casos actúan como cofactores de variadas reacciones enzimáticas.

VITAMINA C (Cuadros 8, 9 y 10)

También llamada ácido ascórbico (AA), es una cetolactona de seis carbonos estructuralmente relacionada con la glucosa y otras hexosas. Mediante una donación secuencial de dos electrones, es reversiblemente oxidada en el organismo a ácido dihidroascórbico (DHAA), el que es a su vez nuevamente reducido a AA mediante la enzima dihidroascórbico reductasa¹².

El AA posee dos estero-isómeros: el isómero L es el único con actividad antiescorbuto, mientras que ambos isómeros, el L y el D, poseen el mismo potencial redox.

Una consecuencia de la fácil oxidación del ácido ascórbico es la rapidez con la que puede ser destruido por exposición al aire, especialmente en medio alcalino, y con presencia de cobre.

Absorción y excreción

El ácido ascórbico se absorbe bien en el intestino, mediante un proceso saturable y dosis dependiente.

CUADRO 8 VITAMINA C
<ul style="list-style-type: none"> - Acido ascórbico = cetolactona - restringida compartimento acuoso - AA ===== DHAA <p>FUNCIÓN COFACTOR ENZIMÁTICO</p> <ul style="list-style-type: none"> - hidroxilación procolágeno: prolina - lisina - + síntesis colágeno, aumenta transcripción, estabiliza molécula ARNm - otras: síntesis carnitina, norepinefrina, reduce Fe.

CUADRO 9 VITAMINA C PROTECCIÓN ANTIOXIDANTE
<ul style="list-style-type: none"> - Interacciona con radical superóxido, OH-, O singlet - Interviene regeneración vitamina E - Es reciclado, se acumula en compartimento celular - Previene oxidación del colágeno y su subsiguiente degradación proteolítica.

**CUADRO 10
VITAMINA C**

- Absorción saturable - dosis dependiente
- Dosis adulto recomendada 60 mg/día
- Niveles cutáneos luego de suplementación oral??
- . Se oxida fácilmente en contacto con el aire
- Estable
- Concentración en superficie 83,5%, estrato córneo 10%, epidermis 3,2%, dermis 3,5%

diente. La absorción del ascorbato de la dieta es casi completa, aunque el porcentaje de absorción va disminuyendo a medida que la carga oral aumenta.

El AA está presente en el plasma y es distribuido en forma ubicua. Las concentraciones plasmáticas varían con la ingesta; si ésta es adecuada, las concentraciones serán de 0,5 mg/dl, mientras que concentraciones menores de 0,15 mg/dl se ven en pacientes con franco escorbuto.

A medida que aumenta la ingesta de AA, aumenta su concentración plasmática, inicialmente en forma lineal. Con una ingesta de 60 mg diarios, que es la dosis actualmente recomendada para adultos en USA (RDA), la concentración plasmática llega a 0,8 mg/dl y los depósitos corporales a 1500 mg.

El AA y sus metabolitos se excretan por riñón, siendo el umbral renal para su excreción una concentración de 1,5 mg/dl en plasma. Para ejemplificar, si la ingesta fuese de 200 mg/día, la concentración plasmática sería de 2 mg/dl. *Es decir, que cantidades superiores a una ingesta de 100 mg/día son excretadas por riñón.*

Su vida media es de 10 a 20 días, y depende del nivel plasmático. *Los depósitos corporales se deplecionan más rápidamente luego de interrumpir una suplementación de dosis altas y han sido descritos casos de recién nacidos de madres con suplementación elevada que presentaron escorbuto a poco de nacer.*

Requerimientos humanos

La ingesta diaria de AA debe reemplazar al AA que se excreta o se destruye por oxidación, lo cual representa en adultos un 3-4% de los depósitos corporales por día.

La dosis adulta recomendada es de 60 mg/día, mientras que en fumadores, embarazadas o aquellas que toman anticonceptivos orales la dosis diaria recomendada es de 140 mg/día.

Se encuentra fundamentalmente en cítricos y vegetales de hojas verdes.

La ingesta excesiva de AA produce aumento de la excreción renal de uno de sus metabolitos, el oxalato, lo que predispone a la aparición de cálculos renales de oxalato de calcio, uno de los principales riesgos de la sobredosis.

Funciones

La oxidación escalonada del AA y su subsecuente regeneración, hacen de la vitamina C un excelente agente reductor (donante de electrones).

Las funciones del AA pueden dividirse en dos grandes grupos, según su participación en sistemas enzimáticos o su rol como antioxidante¹³.

a) Cofactor enzimático

En general, las enzimas que lo utilizan como cofactor presentan metaloiones como cobre o hierro en su interior. La función del AA es transferir electrones a estas enzimas, las que a su vez tienen capacidad reductora.

Es necesario para facilitar la conversión de algunos residuos de prolina y lisina presentes en el procolágeno, en hidroxiprolina o hidroxilisina en el curso de la síntesis del colágeno, a medida que son transcritos en los ribosomas.

La formación de hidroxiprolina contribuye a la estabilidad de la molécula del colágeno, mientras que la hidroxilación de la lisina posibilita los entrecruzamientos moleculares que estabilizan la fibra de colágeno.

Otros procesos que usan AA incluyen la biosíntesis de carnitina, de norepinefrina, etc.

b) Función antioxidante

El ascorbato es un antioxidante versátil, capaz de interactuar con radicales superóxido e hidroxilo, así como oxígeno singlet.

Otro rol importante es el de participar en la regeneración del alfa-tocoferol, lo que ocurre en forma no enzimática, presumiblemente en la interfase acuosa / lipídica de la membrana (Esquema 1).

NOTA: El AA interfiere con algunos datos de laboratorio, debido a su potencial reductor, como en aquellos que utilizan métodos colorimétricos. Por lo tanto puede producir falsos negativos en sangre oculta en materia fecal, eleva falsamente los niveles de ácido úrico, creatinina y TGP, así como induce disminuciones falsas de niveles de bilirrubina y LDH¹⁴.

Usos clínicos

A pesar de las numerosas investigaciones que se han desarrollado en relación a la piel y la vitamina C, llama la atención que se desconocen los niveles cutáneos de vitamina C luego de la suplementación oral.

Algunos estudios (la mayoría de ellos realizados in vitro y con piel murina o porcina) han demostrado que el uso de ácido ascórbico tópico protege la piel de los radicales libres generados por la radiación UV.

Se vio, por ejemplo, que la peroxidación lipídica

disminuye en piel previamente tratada con AA luego de la irradiación con UVA.

También se observó que el aumento de secreción de IL-1 y de IL-6 inducido por UVA es inhibido cuando los queratinocitos son tratados previamente con AA. Se produce una "down regulation" de la expresión del ARNm de IL-1 y una disminución del escape de ambas interleuquinas de los queratinocitos dañados por la citotoxicidad de los radicales libres. Esto sugiere un efecto estabilizador de membrana del AA.

Dado que las interleuquinas son altamente proinflamatorias, el uso de AA reduciría también la inflamación (y consiguiente liberación de más ERO) inducida por UVA¹⁵.

También ha sido referido que la vitamina C tópicamente reduce la cantidad de células de quemadura (sunburn cells) inducidas por PUVA, indicando otro mecanismo de reducción de fototoxicidad¹⁶.

La vitamina C no tiene cualidades de pantalla solar en sí misma, pero induce mayor grado de protección solar (medida como grado de sunburn cells más otros criterios histológicos de daño, tales como necrosis epidérmica, queratinocitos vacuolados en la unión dermo-epidérmica, infiltración de polimorfonucleares, etc.) usada junto con una pantalla, que cuando la pantalla es usada sola. Recordemos, sin embargo, que aún cuando hubiera una protección "completa" contra el aspecto de radicales libres que le corresponde a la fototoxicidad, el daño de UVA y UVB se realiza también en forma directa sobre blancos celulares como el ADN, sin mediación de estos intermediarios, por lo que las pantallas solares siguen siendo, sin duda, un componente fundamental de la fotoprotección¹⁷.

Un estudio reciente, hecho en diez voluntarios, ha mostrado que la vitamina C tópica al 5% aumenta los niveles de ARN mensajero (ARNm) del colágeno tipo I y tipo III, y que las enzimas que procesan el procolágeno en forma extracelular también aumentan en forma coordinada por vitamina C. Otro dato interesante, los niveles de ARNm del inhibidor tisular de las metaloproteinasas de la matriz también aumentan en los pacientes tratados, lo que contribuye por otra vía a una disminución en la degradación del colágeno. Los niveles de ARNm de la decorina, un pequeño proteoglicano relacionado con las fibrillas de colágeno también aumentan, mientras que los ARNm de la elastina, fibrilinas y metaloproteinasas de la matriz se mantienen sin cambios¹⁸.

El uso de la vitamina C tópica no es un concepto nuevo. Sin embargo, la producción de una solución estable no fue posible hasta muy recientemente. Debido a que es un gran reductor, se oxida con facilidad, siendo estable en soluciones cuyo pH esté por debajo del pka (constante de disolución) del ascorbato. De esta forma la molécula no es iónica y menos lipofóbica al ser aplicada, condiciones esencia-

les para su absorción percutánea. Aunque no ha sido específicamente testado, se supone que los niveles cutáneos luego de la absorción percutánea son mayores que luego de la suplementación oral. Se estima que luego de la aplicación tópica, un 83,5% queda en la superficie, un 10% en el estrato córneo, un 3,2% en epidermis y un 3,5% en dermis.

Recordemos en este punto que el AA cutáneo se destruye casi totalmente luego de la exposición a la luz UV, la concentración de AA luego de la aplicación tópica en piel no irradiada es un 66% superior al de piel irradiada, por lo que se infiere que es fundamental el uso concomitante de una pantalla solar, si se desea usar AA tópico de día.

VITAMINA E (Cuadro 11)

Se conocen 8 tipos de tocoferoles con actividad de vitamina E, de los cuales el d-alfa tocoferol es el más importante. Constituye más del 90% de los tocoferoles en los tejidos animales y tiene la mayor actividad biológica. La forma sintética corresponde a este último.

Dado que está ampliamente distribuida en la naturaleza, la deficiencia primaria de vitamina E es casi excepcional, con la excepción de niños prematuros¹⁹.

Absorción y excreción

Es absorbida del tracto gastrointestinal por un mecanismo similar al de otras vitaminas liposolubles, con requerimiento absoluto de sales biliares. Cuando es administrada en forma de un éster, se realiza su hidrólisis en el intestino, luego de lo que es transportada por linfa en quilomicrones. En el hígado es secretada como lipoproteínas de muy baja densidad; en plasma se asocia con B-lipoproteínas. Se distribuye ampliamente por los tejidos y se acumula principalmente en hígado y tejido graso.

Se metaboliza en hígado y es excretada principalmente por vía biliar. Pequeñas cantidades de metabolitos glucurónidos se excretan por la orina.

CUADRO 11 VITAMINA E

- 8 diferentes tocoferoles, d-alfa-tocoferol
- Liposoluble
- Acción antioxidante: protege ácidos grasos poliinsaturados de membranas celulares. Reacciona con radicales libres antes que actúen.
- Previene oxidación LDL
- Neoplasias?
- Absorción 20-60% dieta
- Riesgo hipoprotrombinemia en pacientes con déficit de vitamina K

Si bien cruza la placenta, lo hace en forma deficiente y los niveles en recién nacidos son hasta 5 veces menores que los de sus madres.

Unidades

Una unidad internacional (UI) equivale a la actividad de 1 mg de d-alfa acetato de tocoferil; el d-alfa tocoferol tiene una potencia de 1,49 UI/mg.

Precauciones

La hipoprotrombinemia por déficit de vitamina K puede exacerbarse por grandes dosis de vitamina E a causa de una potencial actividad antagonista de la vitamina K, lo que se ve clínicamente en pacientes que reciben warfarina.

Excepto esta situación particular, varios estudios han mostrado la seguridad de la vitamina E, aún en altas dosis (3000 mg/día).

Algunos efectos adversos de las altas dosis incluyen visión borrosa, diarrea, fatiga, debilidad, cefaleas, trastornos intestinales.

Otro efecto indeseable, entre usuarios de productos cosméticos, es la dermatitis por contacto.

Funciones

Su utilidad principal consiste en ser un antioxidante no enzimático, liposoluble, que protege los lípidos de las membranas celulares de la peroxidación.

Si bien la suplementación oral de d-alfa tocoferol no aumenta su concentración cutánea, la aplicación tópica ha sido asociada con protección contra daño UV, mejorando la capacidad antioxidante de la piel a varios niveles²⁰.

Un estudio ha mostrado que la aplicación tópica de alfa-tocoferol aumenta su concentración 62 veces en epidermis y 22 veces en dermis, valores que permanecen significativamente más elevados que en piel no tratada, aún luego de la irradiación ultravioleta (Cuadro 12).

Los niveles de hidroperóxidos lipídicos en piel tratada con vitamina E fueron significativamente menores que en la no tratada luego de la irradiación, lo que se toma como medida indirecta de la protección antioxidante a nivel de membranas, sien-

do este efecto más importante a nivel epidérmico. La aplicación del alfa tocoferol también disminuye el grado de depleción de glutatión y de glutatión peroxidasas producidas por UV, así como aumenta los niveles de superóxido dismutasa, lo que indica una protección antioxidante a distintos niveles.

La absorbancia máxima del alfa tocoferol es de 295 nm, por lo que parte de su protección contra la peroxidación lipídica inducida por UVB es debida a su capacidad de pantalla solar en sí misma. Durante esta acción parte de la vitamina es destruida. La protección proporcionalmente menor contra la peroxidación en dermis es quizás debida a que no absorbe UVA, la radiación que penetra con más profundidad en dermis y a que los mecanismos de daño por UVA son más indirectos.

Como ya lo mencionamos en los párrafos sobre vitamina C, el uso de vitamina C más E disminuye las células de quemadura inducidas por UVB, efecto debido en su mayor parte a la vitamina E.

En los trabajos con PUVA, el agregado de vitamina E a una pantalla solar más vitamina C no fue significativamente más útil en los dos últimos en prevenir daño solar. Los trabajos parecen mostrar que la vitamina C es más útil en prevenir daño por UVA, mientras que la vitamina E lo es para prevenir daño por UVB.

Algunos trabajos han mostrado que la administración conjunta de vitaminas E y C en dosis de 1000 UI/día y de 2000 mg/día respectivamente en voluntarios sanos aumentaba significativamente la MED (dosis eritema mínima). El grado de protección era aún más evidente con dosis de UV muy superiores de la MED²¹. Otros trabajos, sin embargo, han mostrado resultados contradictorios en este aspecto²².

Mencionemos por último que los estudios prospectivos, randomizados y controlados que evaluaron el uso de vitamina E oral para prevención de enfermedad coronaria, también han arrojado resultados disímiles²³.

DISCUSION

Cabe aclarar aquí que las vitaminas son consideradas nutrientes, y por lo tanto no son consideradas por la FDA como drogas (llamamos droga a cualquier sustancia que se pretende usar para el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades en el hombre).

Las vitaminas, nutrientes, son también consideradas en este punto como cosméticos (sustancias que aplicadas al cuerpo están destinadas a limpiar, embellecer o alterar la apariencia)^{24 25}.

Resulta obvio que una misma sustancia puede ser considerada droga o cosmético, dependiendo de cual sea el uso que se le pretenda dar. También resulta evidente que las compañías desean vender productos que puedan considerarse farmacológicamente activos a nivel cutáneo, sin cruzar la línea

**CUADRO 12
EFECTO VITAMINA E TOPICA**

- Aumenta niveles de SOD, vitamina C, GSH
- Evita depleción de GSH y GPx inducida por UV
- Aumenta concentración tocoferol x62 en epidermis, x22 en dermis.
- Disminuye peróxidos lipídicos.
- Absorbe UV 295 nm.

que las fuerce a someterse a los estudios rigurosos y sin duda costosos a los que serían sometidos si los mismos fueran considerados "drogas". Las publicaciones en este sentido son cuidadosamente medidas para no sugerir que estamos hablando de drogas. Si la intención es mejorar el aspecto, estamos enfrente de cosméticos; si la intención es tratar una enfermedad, estamos frente a drogas. Cabe hacerse una pregunta: ¿el fotoenvejecimiento, con todo lo que trae aparejado, lo consideramos una enfermedad?

La avidez de los consumidores en retener o restaurar su juventud biológica, aún cuando pudiesen reconocer la escasez de evidencia, los lleva a probar sustancias anti-aging, creyendo que tienen poco que perder. Deberían pensarlo mejor.

La FDA no requiere que los productos vendidos como suplementos dietéticos sean sometidos a pruebas de seguridad y efectividad rigurosa antes de ser vendidos al público. Los suplementos vitamínicos no necesitan garantía de pureza, potencia, guías establecidas de dosificación, ni advertencias sobre efectos adversos²⁶.

Hecha esta salvedad, tenemos aún muchas preguntas que formularnos.

¿Al hablar del uso de antioxidantes en dermatología, nos referimos a revertir fotodaño ya producido, o a disminuir daño futuro?. La evidencia que mostramos en este trabajo nos inclina más a pensar en la segunda opción, la protección antioxidante parecería disminuir el daño solar que aún no ha ocurrido. La vitamina C merece una excepción a esto, ya que posee además de su acción antioxidante efectos en la biosíntesis del colágeno, lo que sí podría ayudar a revertir daño pasado.

Dijimos previamente que la vitamina C penetra alrededor de un 3,5% en dermis y epidermis, quedando la mayoría en superficie y en el estrato córneo, y que se inactiva rápidamente con la exposición UV; ¿sabemos con qué frecuencia hay que aplicarla o junto con qué pantalla solar para que siga estando presente en la piel, luego de la irradiación solar, que es cuando se quiere prevenir el fotodaño?

Al utilizar la vitamina C tópica sólo de noche, sólo estaríamos aprovechando su potencial relacionada con la síntesis de colágeno. Su potencial antioxidante debe probarse cuando se necesita su acción: ¿durante la radiación UV!.

¿Será suficiente un estudio hecho en diez voluntarios sanos publicado en una revista científica de primer nivel, donde se muestra que la vitamina C aumenta los niveles de ARNm de colágeno tipo I y III, para asumir que es útil en revertir el fotoenvejecimiento?.

Por todo lo expuesto en el presente trabajo, resulta muy tentador inferir que las vitaminas E y C tendrían un rol en la prevención y/o tratamiento del

envejecimiento cutáneo. Esperemos que en los años venideros se lleven a cabo estudios randomizados, controlados, de grandes poblaciones, que permitan confirmar que estas hipótesis son ciertas.

BIBLIOGRAFIA

1. Werninghans, K.: Role of antioxidants in reducing photodamage. En: Gilcrest, B.: Photodamage. Blackwell Science; 1995; págs. 254-258.
2. Kohen, R.: Skin antioxidants: their role in aging and in oxidative stress. New approaches for their evaluation. **Biomed Pharmacother** 1999; 53: 181-192.
3. Andreoli, T.: Free radicals and oxidative stress. **Am J Med** 2000; 108: 650-651.
4. Pugliese, P.: The skin's antioxidant systems. **Dermatol Nurs** 1998; 10: 401-415.
5. Gohman-Yahr, M.: Skin aging and photoaging: an outlook. **Clin Dermatol** 1996; 14: 153-160.
6. Miyachi, Y.: Photoaging from an oxidative standpoint. **J Dermatol Sci** 1995; 9: 79-86.
7. Darr, I.; Fridovich, I.: Free radicals in cutaneous biology. **J Invest Dermatol** 1994; 102: 671-675.
8. Jurkiewicz, B.A.; Buettner, G.R.: Ultraviolet light-induced free radical formation in the skin: an electron paramagnetic resonance study. **Photochem Photobiol** 1994; 59: 1-4.
9. Maeda, K.; Naganuma, M.; Fukuda, M.: Effects of chronic exposure ultraviolet A including 2% ultraviolet B on free radical reduction systems in hairless mice. **Photochem Photobiol** 1991; 54: 737-740.
10. Shindo, Y.; Witt, E.; Han, D.: Recovery of antioxidants and reduction in lipid hydroperoxides in murine epidermis and dermis after acute ultraviolet radiation exposure. **Photodermatol Photoimmunol Photomed** 1994; 10: 183-191.
11. Thiele, J.; Traber, M.; Tsang, K.: In vivo exposure to ozone depletes vitamins C and E and induces lipid peroxidation in epidermal layers of murine skin. **Free Radical Biol Med** 1997; 23: 385-391.
12. Marcus, R.; Coulston, A.: Water-soluble vitamins. En: Goodman & Gilman's: The pharmacologic basis of therapeutics; 10th edit. McGraw Hill; 2001; págs. 1555-1572.
13. Colven, R.; Pinnel, S.: Topical vitamin C in aging. **Clin Dermatol** 1996; 14: 227-234.
14. Meyers, D.; Maloley, P.; Weeks, D.: Safety of antioxidants vitamins. **Arch Intern Med** 1996; 156: 925-935.
15. Tebbe, B.; Wu, S.; Geilen, C.; Eberle, J.; Kodelja, U.; Orfanos, C.E.: L-ascorbic acid inhibits UVA-induced lipid peroxidation and secretion of IL-1 α and IL-6 in cultured human keratinocytes in vitro. **J Invest Dermatol** 1997; 108: 302-306.
16. Darr, D.; Combs, S.; Dunston, S.; Manning, T.; Pinnel, S.: Topical vitamin C protects porcine skin from ultraviolet radiation-induced damage. **Br J Dermatol** 1992; 127: 247-253.
17. Darr, D.; Dunston, S.; Faust, H.; Pinnel, S.: Effectiveness of antioxidants (vitamin C and E) with and without sunscreens as topical photoprotectants. **Acta Derm Venereol (Stockholm)** 1996; 76: 264-268.
18. Nusgens, B.; Humbert, P.; Rougier, A.; Colige, A.C.; Haftek, M.; Lambert, C.A.; Richard, A.; Creidi, P.; Lapiere, M.: Topically applied vitamin C enhances the mRNA level of collagens I and III, their processing enzymes and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase 1 in the human dermis. **J Invest Dermatol** 2001; 116: 853-859.
19. Marcus, R.; Coulston, A.: Fat-soluble vitamins. En: Goodman

- & Gilman's: The pharmacological basis of therapeutics; 10th edit. McGraw Hill; 2001; págs. 1573-1590.
20. López Torres, M.; Thiele, J.; Shindo, Y.; Man, D.; Packer, L.: Topical application of alfa-tocopherol modulates the antioxidant network and diminishes ultraviolet-induced oxidative damage in murine skin. **Br J Dermatol** 1998; 138: 207-215.
 21. Eberlein-Konig, B.; Placzek, M.; Przybilla, B.: Protective effect against sunburn of combined systemic ascorbic acid (vitamin C) and d-alfa-tocopherol (vitamin E). **J Am Acad Dermatol** 1998; 38: 45-48.
 22. Lazlo Keller, K.; Fenske, N.: Uses of vitamins A, C, and E and related compounds in dermatology. A review. **J Am Acad Dermatol** 1998; 39: 611-625.
 23. Meagher, E.; Barry, O.; Lawson, J.: Effects of vitamin E on lipid peroxidation in healthy persons. **JAMA** 2001; 285: 1178-1182.
 24. Kligman, D.: Dermatologic aspects of cosmetics. **Dermatol Clin** 2000; 18: 4.
 25. Dossier La Roche Posay: Clinical and biological effects of topical vitamin C in the treatment of photoaged skin.
 26. Olshansky, J.; Hayflick, L.; Carnes, B.: No truth to the fountain of youth. **Scientif Amer** 2002; June: 78-81.

Dirección postal:

A. Mordoh
3 de Febrero 2220. Piso 12
1428 Buenos Aires